

**CATAPLASM****Publication number:** JP11012163 (A)**Publication date:** 1999-01-19**Inventor(s):** UDAGAWA HIROKO**Applicant(s):** SEKISUI CHEMICAL CO LTD**Classification:****- international:** **A61K9/70; A61K9/70;** (IPC1-7): A61K9/70; A61K9/70**- European:****Application number:** JP19970165701 19970623**Priority number(s):** JP19970165701 19970623**Also published as:** **JP3406188 (B2)****Abstract of JP 11012163 (A)**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain a cataplasm excellent in handleability and free from any skin irritancy by including a substrate with a specific moisture permeability as a laminate composed of a resin film and a nonwoven fabric and by bearing a specific tack agent on the film side. **SOLUTION:** This cataplasm has a substrate composed of a resin film and a nonwoven fabric and is provided with a tack agent layer on the resin film side, wherein the moisture permeability of the substrate (37 deg.C, 100% RH) is 8-300 g/m<sup>2</sup> .24 h and the tack agent layer comprises an acrylic tack agent composition containing 0.5-20 wt.% of a 12-20C higher alcohol (pref. cetyl alcohol). The acrylic tack agent is pref. a copolymer from a (meth)acrylic 6-16C alkyl ester and 2-ethylhexyl methacrylate with a content of 40-90 wt.%.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-12163

(43) 公開日 平成11年(1999) 1月19日

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>	識別記号	F I	
A61K 9/70	303	A61K 9/70	303
	304		304

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願平9-165701

(22) 出願日 平成9年(1997) 6月23日

(71) 出願人 000002174

積水化学工業株式会社

大阪府大阪市北区西天満2丁目4番4号

(72) 発明者 宇田川 弘子

大阪府三島郡島本町百山2-1 積水化学  
工業株式会社内

(54) 【発明の名称】 貼付剤

(57) 【要約】

【課題】 取扱い性に優れ、かぶれや剥離時の痛み等の皮膚刺激がない貼付剤を提供する。

【解決手段】 樹脂フィルムと不織布との積層体からなる支持体の樹脂フィルム側に粘着剤層が設けられた貼付剤であって、該支持体の透湿性が $8 \sim 300 \text{ g/m}^2 \cdot 24 \text{ hr}$ であり、該粘着剤層が高級アルコールを含有するアクリル系粘着剤組成物から形成されている。

## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 樹脂フィルムと不織布との積層体からなる支持体の樹脂フィルム側に粘着剤層が設けられた貼付剤であって、該支持体の透湿度（ $37^{\circ}\text{C}$ 、 $100\% \text{RH}$ ）が  $8 \sim 300 \text{ g/m}^2 \cdot 24 \text{ hr}$  であり、該粘着剤層が炭素数  $12 \sim 20$  の高級アルコールを  $0.5 \sim 20$  重量%含有するアクリル系粘着剤組成物から形成されていることを特徴とする貼付剤。

【請求項 2】 アクリル系粘着剤が、アルキル基の炭素数  $6 \sim 16$  の（メタ）アクリル酸アルキルエステル共重合体からなり、該アクリル酸アルキルエステル共重合体の構成成分として、2-エチルヘキシルメタクリレート 10 を  $40 \sim 90$  重量%を含有することを特徴とする請求項 1 記載の貼付剤。

【請求項 3】 高級アルコールがセチルアルコールであることを特徴とする請求項 1 又は 2 記載の貼付剤。

【請求項 4】 アクリル系粘着剤組成物中に薬物を含有することを特徴とする請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の貼付剤。

【発明の詳細な説明】 20

## 【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、皮膚に対する刺激性が低く、しかも、貼付性が良好な貼付剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 薬物を皮膚から体内に吸収させる方法は、①血中濃度の急激な立ち上がりを抑える、②肝臓での代謝を回避できる、③副作用が著しい場合には途中で投与を中止できる、等の利点がある。特に、貼付剤は、軟膏に比べて持続性に優れるため、様々な薬物について貼付剤化が試みられている。しかし、貼付剤を使用する場合の大きな問題点として、取扱い性と皮膚刺激性とが指摘されている。 30

【0003】 取扱い性を改良するために、これまでも支持体、剥離紙、貼付剤の素材、形状の点で種々の工夫がなされている。例えば、実用新案登録第  $2519222$  号公報には、剥離紙の形状を改良することによって、貼付剤を皮膚に貼り付ける際に粘着剤層同士がくっついたり、しわが入るのを防止している。

【0004】 しかしながら、この場合、皮膚に貼り付けるために必ず両手で貼付剤を保持しなければならず、例えば、患者が自分で貼付剤を貼り付けようとすると、自ずと貼付場所が限定されることになり、特に、腕、肩、背中などに貼付する場合は困難を伴う。従って、このような部位に片手でも貼り付けができるためには、支持体を厚くしたり、支持体に固い素材を使用して「こし」を持たせることが有効な方策と考えられるが、これによって貼付部分の皮膚が蒸れてかぶれたり、貼付中に違和感が生じるなどの問題点があった。このため、取扱い性と皮膚刺激性とを同時に満足する支持体の開発が望まれている。 40

【0005】 一般に、皮膚刺激には、感作性のものと接触による一次刺激性のものがあり、感作を起こさない材料を用いても、貼付剤は剥がした後に皮膚の赤みが残ったり、色素沈着を起こすことがあった。これまでに様々な方法で皮膚刺激の低減化が検討されている。例えば、特開平  $6-256183$  号公報では、ポリオキシアルキレングリコール及びそのブロック共重合体を粘着剤中に熔融混合し、透湿性を有する不織布等の支持体に塗布することにより、貼付剤全体の透湿性を向上させ、皮膚刺激を低減させる方法が開示されている。

【0006】 しかしながら、添加物が吸水性を持つだけでは粘着剤に配合された状態で、その性能を十分に発揮することができず、例えば皮膚からの水分排泄速度が急速に高まり、大量に発汗したときなどに速やかに対応するだけの透湿性を持たせることは難しく、その効果は小さいという問題点があった。

【0007】 また、例えば、特開平  $7-206710$  号公報では、粘着剤中の吸湿性物質が剥離時に皮膚面に残留する組成とすることにより、剥離力を低減する方法が提案されている。しかし、剥離時の皮膚損傷は低減できるが、貼付中の皮膚表面には吸湿性物質が保持する水分のために蒸れが発生し、皮膚が受けるストレスを改善するものではなく、皮膚刺激性を低減する効果も十分ではなかった。

## 【0008】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は、上記問題点を解決するものであって、その目的は、取扱い性に優れ、かぶれや剥離時の痛み等の皮膚刺激がない貼付剤を提供することにある。

## 【0009】

【課題を解決するための手段】 本発明の貼付剤は、樹脂フィルムと不織布との積層体からなる支持体の樹脂フィルム側に粘着剤層が設けられた貼付剤であって、該支持体の透湿度が  $8 \sim 300 \text{ g/m}^2 \cdot 24 \text{ hr}$  であり、該粘着剤層が炭素数  $12 \sim 20$  の高級アルコールを  $0.5 \sim 20$  重量%含有するアクリル系粘着剤組成物から形成されていることを特徴とする。

【0010】 本発明で用いられるアクリル系粘着剤組成物は、アクリル系粘着剤及び高級アルコールからなる。

【0011】 上記アクリル系粘着剤は、アクリル系単量体の（共）重合体を主成分とする。上記アクリル系単量体としては、例えば、（メタ）アクリル酸、メチル（メタ）アクリレート、エチル（メタ）アクリレート、プロピル（メタ）アクリレート、ブチル（メタ）アクリレート、2-エチルヘキシル（メタ）アクリレート、ヘキシル（メタ）アクリレート、ヘブチル（メタ）アクリレート、オクチル（メタ）アクリレート、ドデシル（メタ）アクリレート、イソデシル（メタ）アクリレート、ステアリル（メタ）アクリレート、メトキシジエチレングリコール（メタ）アクリレート、ヒドロキシエチル（メ 50

タ) アクリレート、ヒドロキシプロピル (メタ) アクリレート、ジメチルアミノエチル (メタ) アクリレート、グリシジル (メタ) アクリレート等が挙げられる。

【0012】特に、好ましいアクリル系粘着剤としては、アルキル基の炭素数 6 ~ 16 の (メタ) アクリル酸アルキルエステルと、2-エチルヘキシルメタクリレートとの共重合体が挙げられる。アルキル基の炭素数 6 ~ 16 の (メタ) アクリル酸アルキルエステルとしては、例えば、2-エチルヘキシル (メタ) アクリレート、ヘキシル (メタ) アクリレート、ヘプチル (メタ) アクリレート、オクチル (メタ) アクリレート、ドデシル (メタ) アクリレート、ステアシル (メタ) アクリレート等が挙げられる。このようなアクリル系粘着剤を使用することにより、後述の高級アルコールを配合したときに、特に良好な貼付性を発揮する。尚、上記共重合体成分中、2-エチルヘキシルメタクリレートの割合は 40 ~ 90 重量%が好ましい。

【0013】上記アクリル系粘着剤には、薬物の放出性や低刺激性に悪影響を与えない範囲で、多官能性単量体が添加されてもよい。この多官能性単量体の添加によって、内部凝集力が向上し、糊残りのない良好な貼付性を得ることができる。

【0014】上記多官能性単量体としては、例えば、(メタ) アクリル酸と、ポリメチレングリコール (例えば、ヘキサメチレングリコール等)、ポリアルキレングリコール (例えば、ポリメチレングリコール等)、グリセリン、ペンタエリスリトールなどを反応させて得られる、ジ (メタ) アクリレート、トリ (メタ) アクリレート、テトラ (メタ) アクリレートなどが挙げられる。

【0015】上記多官能性単量体の使用量は、アクリル系粘着剤に用いられる (共) 重合体成分中 0.005 ~ 0.5 重量%が好ましい。0.005 重量%未満では十分な効果が得られず、0.5 重量%を超えるとアクリル系粘着剤がゲル化を起し易くなる。

【0016】上記アクリル系粘着剤は、通常の公知の方法で重合され、例えば、重合開始剤の存在下で、上記単量体を配合して、溶液重合を行うことによって調製される。但し、重合条件は主として単量体の種類により、適宜選択される。

【0017】本発明で用いられる高級アルコールの炭素数は 12 ~ 20 に制限される。炭素数が、12 未満では揮発性が高くなる上に、上記共重合体との相溶性が低くなり、20 を超えると疎水性が高くなり過ぎて十分な効果が得られない。

【0018】上記高級アルコールとしては、例えば、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、セチルアルコール、ステアシルアルコール、セトステアシルアルコール、オレイルアルコール等が挙げられ、これらは単独で用いられてもよく、二種以上が併用されてもよい。これらの中で、特にセチルアルコールが好ましい。

【0019】上記セチルアルコールの使用量は、アクリル系粘着剤組成物中 0.5 ~ 20 重量%が好ましく、より好ましくは 1 ~ 7 重量%である。使用量が、0.5 重量%未満では皮膚刺激を改善する効果が十分でなく、20 重量%を超えると粘着物性が悪化し、貼付時に糊残りや剥がれが起こり易くなる。

【0020】上記粘着剤層には、薬物が配合されてもよい。薬物の配合方法は、種々の方法が使用可能であり、例えば、粘着剤層に溶解させてもよく、一部分散させた状態で配合されてもよい。また、薬物がマイクロカプセル等に封入された状態で粘着剤層に配合されてもよく、薬物が粘着剤層とは別のリザーバー層に配合されてもよい。

【0021】薬物としては、皮膚に適用して体内に吸収されるものであれば、特に制限はなく、例えば、ニフェジピン、クロニジン等の降圧剤；ニトログリセリン、硝酸イソソルビド等の血管拡張剤；エストラジオール、プロゲステロン等のステロイドホルモン剤；リドカイン等の麻酔剤；インドメタシン、ケトプロフェン等の消炎鎮痛剤；プレドニゾロン、デキサメタゾン等のステロイド系抗炎症剤；ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン等の抗ヒスタミン剤などが挙げられる。

【0022】粘着剤層中に溶解又は分散させる場合の薬物の配合量は、粘着剤層の貼付性を損なわない範囲で配合され、アクリル系粘着剤組成物中 0.1 ~ 30 重量%が好ましい。

【0023】上記アクリル系粘着剤には、さらに必要に応じて、可塑化剤、経皮吸収促進剤、安定化剤、充填剤等が配合されてもよい。

【0024】上記可塑化剤は、アクリル系粘着剤に添加して貼付性を調節するものであって、同時に薬物の粘着剤中の拡散速度を高め、皮膚への薬物吸収量を向上させるものもある。可塑化剤としては、例えば、流動パラフィン等の炭化水素、ミリスチン酸イソプロピル、モノラウリン酸グリセリン、セバシン酸ジエチル等の脂肪酸と、一価又は多価アルコールとのエステル；ラノリン、オリーブ油等の天然物由来の油脂などが挙げられる。

【0025】上記可塑化剤の配合量は、粘着剤と薬物との組合わせ等によって決定されるが、少なくなると効果が発現せず、多くなると貼付性が悪くなるので、アクリル系粘着剤組成物中 1 ~ 15 重量%が好ましい。

【0026】上記経皮吸収促進剤は、皮膚に作用して薬物の皮膚透過性を高めるために使用され、皮膚の構造をルーズにするもの；皮膚の水和を高めるもの；薬物を良好に溶解して皮膚内に運ぶキャリアーとなるものなどが挙げられる。具体的には、例えば、ポリソルベート、ラウリン酸ジエタノールアミド、ラウロイルサルコシン、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルアミン等が挙げられる。これらは貼付性や皮膚刺激性を悪化させない範囲で添加される。

【0027】上記安定化剤は、薬物やその他の成分の酸化・分解を抑え、貼付剤の経時変化を防ぐために用いられるものであり、例えば、ブチルヒドロキシトルエン、ソルビン酸等の酸化防止剤の他、シクロデキストリン、エチレンジアミン四酢酸などが挙げられる。

【0028】上記充填剤は粘着剤層、リザーバー層等に貼付性の調節や、薬物の均一分散・保持のために用いられ、例えば、炭酸カルシウム、酸化チタン、乳糖、結晶セルロース、無水ケイ酸等が挙げられる。

【0029】本発明で用いられる支持体は、樹脂フィルムと不織布との積層体からなる。上記樹脂フィルムとしては、特に限定されず、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン-酢酸ビニル共重合体、エチレン-（メタ）アクリル酸メチル共重合体、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリウレタン、ナイロン、ポリエステル、スチレン-イソプレネースチレン（SIS）共重合体、スチレン-エチレン-ブチレネースチレン（SEBS）共重合体等の樹脂フィルム、及びこれらの混合物の樹脂フィルムなどが挙げられる。

【0030】上記樹脂フィルムの厚みは、5～200  $\mu$ m が好ましい。厚みが5  $\mu$ m 未満では、不織布と積層する場合に均一に接着されず、ピンホールの発生や強度不足により不織布との層間剥離を起こす原因になる。また、厚みが200  $\mu$ m を超えると、支持体が固くなり過ぎて貼付時に皮膚への追随性が低下し、違和感が生じ易くなる。

【0031】上記不織布としては、上記樹脂フィルムと良好に接着もしくは融着できるものであって、支持体のこしを改善できるものが好ましい。不織布の素材としては、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン-酢酸ビニル共重合体、エチレン-（メタ）アクリル酸メチル共重合体、ナイロン、ポリエステル、SIS共重合体、SEBS共重合体、レーヨン、綿などが挙げられ、これらは単独で用いられても、二種以上がブレンドして用いられてもよい。

【0032】上記不織布の厚みは100～1000  $\mu$ m が好ましく、不織布の目付は30～150  $g/m^2$  が好ましい。厚みが、100  $\mu$ m 未満では支持体の取扱い性を改善する効果が得られず、1000  $\mu$ m を超えると貼付中に衣服にこすれて剥がれ易くなったり、貼付中に皮膚への追随性が悪くなって違和感を生じ易くなる。

【0033】また、不織布にバインダーを添加することによって支持体の強度や外観を変えたり、不織布にポイントシールを施すことによって支持体の強度や風合いを変えることができる。

【0034】上記樹脂フィルムと不織布との接着は、特に制限はなく、例えば、バインダー等によって貼り合わせる方法；熱融着する方法等、用いられる素材によって適宜選択される。

【0035】上記支持体の透湿度（37℃、100%R

Hにおいて測定される）は、8～300  $g/m^2 \cdot 24$  hrに制限され、好ましくは10～100  $g/m^2 \cdot 24$  hrであり、特に好ましくは15～80  $g/m^2 \cdot 24$  hrである。支持体の透湿度を上記範囲とすることにより、貼付剤全体の透湿度が調節され、皮膚刺激性を低減することができる。

【0036】本発明の貼付剤を製造する場合には、粘着テープ製造の常法である、溶剤塗工法、ホットメルト塗工法等によって、支持体の樹脂フィルム側にアクリル系粘着剤組成物を直接塗工して粘着剤層を形成してもよく、一旦、剥離紙上に粘着剤組成物を塗工して粘着剤層を形成した後、この粘着剤層を支持体の樹脂フィルム側に積層してもよい。

【0037】上記剥離紙は、粘着剤層を保護するものであれば、特に限定されず、通常、樹脂フィルム、紙などの単層もしくは積層体の表面に離型処理したものが用いられる。樹脂フィルムとしては、例えば、ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン等が用いられる。また、紙の場合は、ポパール等の樹脂を含浸させたものを用いることが好ましい。

【0038】

【作用】本発明では、高級アルコールを加えたアクリル系粘着剤層と、特定の透湿度と構造を有する支持体を組み合わせることにより、取扱い性に優れ、皮膚に対する刺激性が低い貼付剤が得られる。特に、樹脂フィルムと不織布との積層体を支持体として用いることにより、貼付剤に適度のこしを付与できるため、剥離紙を剥がしたときに貼付剤が折れ曲がったり、貼付する際にしわになり難い。

【0039】上記高級アルコールの添加によって皮膚刺激性が低下する理由は、明らかではないが、①粘着剤層が高級アルコールによって軟化する、②さらに高級アルコール自身の皮膚に対する保湿効果等から、粘着剤層の物性及び皮膚表面の水分状態が貼付中の皮膚に対するストレスを与え難くする、③粘着剤層の疎水性、親水性のバランスが皮膚からの水分や排泄物を良好に粘着剤層へ吸収させる、等の効果が考えられる。

【0040】また、本発明において、支持体の透湿度を特定の範囲に設定することによって、皮膚表面の水分状態がよりストレスの低い状態に保たれるものと考えられる。さらに、支持体に適度のこしがあるため、貼付剤の剥離時に皮膚表面の凹凸が少なくなり、皮膚から均一な力で剥がすことができるので、皮膚に与える機械的刺激の部位差が小さくなり、このため皮膚損傷が少なくなつて皮膚刺激性が緩和されるものと考えられる。

【0041】

【発明の実施の形態】以下に実施例を掲げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例のみに限定されるものではない。

## 【0042】イ) 粘着剤 (A) の調製

ドデシルメタクリレート 2. 286 g、2-エチルヘキシルメタクリレート 14. 256 g、2-エチルヘキシルアクリレート 1. 656 g、ヘキサンジオールジメタクリレート 2. 3 g、及び、酢酸エチル 8. 500 g を、40 L 重合機へ投入し、80℃に加熱した。次いで、この反応液に、ラウロイルパーオキサイド 16 g をシクロヘキサン 1. 500 g に溶解した溶液を 6 時間かけて添加しながら重合することにより、固形分濃度 58 重量%の粘着剤 (A) 溶液を得た。尚、粘着剤 (A) の重量平均分子量は、 $1.05 \times 10^6$  であった。

## 【0043】ロ) 粘着剤 (B) の調製

ブチルアクリレート 70 g、2-エチルヘキシルアクリレート 130 g、及び、ヘキサンジオールジメタクリレート 0. 025 g をフラスコへ投入し、これに酢酸エチル 136 g を加えて 60℃に加熱した。次いで、この反応液に、ラウロイルパーオキサイド 0. 6 g をシクロヘキサン 10 g に溶解した溶液を 10 時間かけて添加しな

がら重合することにより、固形分濃度 59 重量%の粘着剤 (B) 溶液を得た。粘着剤 (B) 溶液の粘度は、350. 000 cps であった。

【0044】(実施例 1~5、比較例 1~7) 表 1 及び 2 に示した配合量の、アクリル系粘着剤、薬物、セチルアルコール (局方品)、可塑化剤及び酢酸エチル (希釈剤) をディゾルバーで均一に混合した後、さらに酢酸エチルを加えて固形分濃度約 30 重量%のアクリル系粘着剤組成物 (溶液) を調製した。この粘着剤組成物溶液をナイフコーターで接着剤層厚みが 80  $\mu$ m となるように、離型処理したポリエチレンテレフタレートフィルム (剥離紙) の離型処理面に塗工し、60℃で 30 分間乾燥した後、表 1 及び 2 に示した支持体 (a~f) に貼り合わせて貼付剤を得た。尚、各支持体の透湿度は、MOKON 社製「PERMATRAN 透湿度測定装置」を使用して測定した。

## 【0045】

【表 1】

		アクリル系粘着剤組成物 (重量%)				支持体の種類
		粘着剤 (種類)	セチルアルコール	薬物 (成分)	IPM	
実施例	1	98 (A)	2	—	—	a
	2	80 (A)	2	18 (GTN)	—	a
	3	80 (A)	2	18 (GTN)	—	b
	4	84 (A)	3	5 (DEX)	8	b
	5	87 (B)	3	10 (ISDN)	—	c

GTN : ニトログリセリン、DEX : デキサメタゾン  
ISDN : 硝酸イソソルビド、IPM : ミリスチン酸イソプロピル

## 【0046】

【表 2】

		アクリル系粘着剤組成物 (重量%)				支持体の種類
		粘着剤 (種類)	セチルアル ルコール	薬 物 (成分)	IPM	
比較例	1	100 (A)	—	—	—	f
	2	98 (A)	—	—	—	a
	3	98 (A)	2	—	—	f
	4	82 (A)	—	18 (GTN)	—	f
	5	80 (A)	2	18 (GTN)	—	d
	6	80 (A)	2	18 (GTN)	—	e
	7	87 (A)	—	5 (DEX)	8	f
	8	87 (A)	3	5 (DEX)	8	e
	9	87 (B)	—	10 (ISDN)	—	f

GTN : ニトログリセリン、DEX : デキサメタゾン  
ISDN : 硝酸イソソルビド、IPM : ミリスチン酸イソプロピル

【0047】尚、支持体 (a ~ f) としては、表3に示す構成のものを使用した。

【0048】

【表3】

種類	支 持 体 の 構 成		支持体の透湿度 (g/m <sup>2</sup> ・24hr)
	樹脂フィルム (厚み)	不 織 布 (目付)	
a	ポリエチレン (15 μm)	ポリオレフィン (70 g/m <sup>2</sup> )	45
b	ポリエチレン (50 μm)	ポリオレフィン (70 g/m <sup>2</sup> )	21
c	ポリエチレンテレフタレート (6 μm)	ポリエステル (40 g/m <sup>2</sup> )	68
d	ポリエチレン (100 μm)	—	6
e	ポリウレタン (100 μm)	—	420
f	ポリエチレンテレフタレート(12 μm)とエチレン・酢酸ビニル共重合体(20 μm)との積層体	—	42

【0049】上記で得られた貼付剤について、下記の性能評価を行い、その結果を表4及び5に示した。

(1) 取扱い易さ (官能試験)

貼付剤を45mm×32mmのサイズに切断し、貼り合わせてある剥離紙に、図1に示す背割りを施した。このような貼付剤サンプルを10枚作製し、被験者10名に貼付した後、貼付剤サンプルを皮膚から剥がし取った。取扱い易さの代表特性である、①皮膚への貼り易さ、②皮膚からの剥がし易さ、について下記の基準で評点を付け、10名の平均値を表中に示した。尚、貼付方法としては、貼付剤サンプルの支持体面を合わせるようにして

40 二つに折り、片方の剥離紙を剥がし取って粘着面を胸部皮膚に片手で貼り付けた後、残りの剥離紙を取り除いて全面を接着させた。

評点：2点・・・問題なく行うことができる

1点・・・少し操作がしにくかった

0点・・・非常に操作がしにくかった

【0050】(2) 刺激性試験

貼付剤を直径20mmの円形 (面積3.14cm<sup>2</sup>) に切断し、試験片とした。この試験片をモルモット (雄、5週令) の腹部に24時間貼付した後剥離し、剥離30分後の皮膚について紅斑生成の状態を目視観察した。紅

50

斑生成の状態は、Draiz法（1959年FDA、1973年Federal Registerに記載）により評価した。紅斑生成の状態について、下記の基準で評点を付けた。尚、試験は各試験片につき6匹のモルモットで行い、評点の平均値を各貼付剤の皮膚刺激指数とした。

評点：0点・・・全く紅斑が認められなかった

1点・・・非常に軽度（やっと認められる程度）の紅斑が認められた

2点・・・明らかな紅斑が認められた

3点・・・中程度ないし強い紅斑が認められた

4点・・・深赤色の強い紅斑と軽い痂皮形成が認められた

#### 【0051】（3）放出性試験

ヘアレスマウス皮膚透過性試験により評価した。ヘアレスマウス（雄、8週齢）を頸椎脱臼により屠殺した後、直ちに背部皮膚を剥離し、皮下脂肪を除去してFrnzの拡散セルにセットした。次いで、直径20mmの円形（面積3.14cm<sup>2</sup>）に切断した貼付剤をヘアレスマウス摘出皮膚の上に貼付した。拡散セルの下部のリセプター層には、下記リセプター液を入れ、試験開始後より37℃に保たれた恒温槽中に設置した。試験開始から2、6、20、24時間後に、皮膚下側のリセプター液をそれぞれサンプリングして、サンプリング液中の薬物量を高速クロマトグラフにより測定した。

【0052】尚、上記リセプター液は、リン酸水素ナトリウム（ $5 \times 10^{-4}$ mol）、リン酸水素二ナトリウム

（ $2 \times 10^{-4}$ mol）、塩化ナトリウム（ $1.5 \times 10^{-1}$ mol）及びゲンタマイシン10mgを蒸留水に溶解した後、0.1規定水酸化ナトリウム水溶液でpH7.2に調整し、更に蒸留水を加えて1000mlとしたものを使用した。

【0053】

【表4】

		取扱い性		刺激性
		貼り易さ	剝がし易さ	剝離30分後
実施例	1	2.0	2.0	1.17
	2	—	—	1.00
	3	—	—	1.17
	4	—	—	1.33
	5	—	—	1.67
比較例	1	0.3	0.2	2.00
	2	2.0	2.0	1.83
	3	0.4	0.2	1.33
	4	—	—	2.17
	5	—	—	2.33
	6	—	—	1.83
	7	—	—	2.50

【0054】

【表5】

	薬物透過量（ $\mu\text{g}/3.14\text{cm}^2$ ）				薬物
	2時間	6時間	20時間	24時間	
実施例2	121	421	1320	1564	ニトログリセリン
比較例4	98	326	991	1209	
実施例5	38	142	437	519	硝酸イソソルビド
比較例9	31	107	336	395	

【0055】

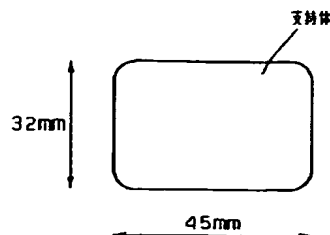
【発明の効果】本発明の貼付剤は、上述の通りであり、取扱い性に優れ、剥離時の皮膚刺激性が少なく、かつ、良好な薬物放出性を有する。

【図面の簡単な説明】

【図1】剥離紙に背割りを施した貼付剤を示す平面図である。

【図2】支持体側からみた貼付剤を示す平面図である。

【図2】





【図 1】

